



(19) RU<sup>(11)</sup> 2 139 863<sup>(13)</sup> C1

(51) МПК<sup>6</sup> C 07 D 263/30, 277/30, 413/06,  
417/06, A 61 K 31/42, 31/425

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96102848/04, 05.07.1994

(24) Дата начала действия патента: 05.07.1994

(30) Приоритет: 06.07.1993 SE 9302334-9

(46) Дата публикации: 20.10.1999

(56) Ссылки: SU 634670 A, 05.03.79. EP 351194 A3,  
17.01.90. Машковский М.Д. Лекарственные  
средства. - М.: Медицина, 1985, ч.1,  
с.99-101. Михеев В.В. Нервные болезни. - М.:  
Медицина, 1974, с.155-356. J.Org.Chem.,  
1988, 53, N 8, с.1748-1761.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 06.02.96

(86) Заявка РСТ:  
SE 94/00665 (05.07.94)

(87) Публикация РСТ:  
WO 95/01968 (19.01.95)

(98) Адрес для переписки:  
103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2, Союзпатент,  
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:  
Астра Актиеболаг (SE)

(72) Изобретатель: Бернард Робин Бор (GB),  
Алан Джон Кросс (GB), Дункан Элестер Грей  
(GB), Алфред Ричард Грин (GB)

(73) Патентообладатель:  
Астра Актиеболаг (SE)

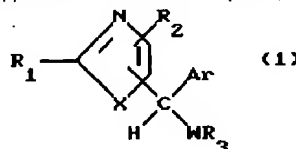
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ОКсаЗОЛИЛ- или тИаЗОЛИЛМЕтаНОЛА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ),  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

(57) Реферат:

Описываются новые производные оксазолил- или тиазолилметанола общей формулы (1), где X представляет собой O или S; R<sub>1</sub> представляет собой H; R<sub>2</sub> представляет собой H или низший алкил; W представляет собой O или NH; R<sub>3</sub> представляет собой H, низший алкил или низший ацил; Ar представляет собой фенил, фурил, тиенил, нафтил, пиридил или пирролил, возможно, замещенный R<sub>6</sub>; R<sub>6</sub> представляет собой одну или несколько групп, выбранных из низшего алкила, галогена, низшего алкокси, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub> или NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляют собой H, низший алкил или низший ацил, а также их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, при условии, что нижеследующие пять соединений не входят в настоящее

изобретение:

1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметанол;  
1-(2,4-диметил-5-оксазолил)-1-фенилметанол;  
1-(5-тиазолил)-1-фенилметанол;  
1-(4-оксазолил)-1-фенилметанол;  
1-(2,4-диметил-5-тиазолил)-1-(2-хлорфенил)м  
етанол. Соединения формулы 1 проявляют  
нейрозащитные свойства и могут найти  
применение в медицине для лечения  
нейродегенеративных нарушений.  
Описывается также фармацевтическая  
композиция на основе вышеуказанных  
соединений. 7 с. и 4 з.п.ф-лы, 1 табл.





RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 139 863** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 263/30, 277/30,**  
**413/06, 417/06, A 61 K 31/42,**  
**31/425**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96102848/04, 05.07.1994

(24) Effective date for property rights: 05.07.1994

(30) Priority: 06.07.1993 SE 9302334-9

(46) Date of publication: 20.10.1999

(85) Commencement of national phase: 06.02.96

(86) PCT application:  
SE 94/00665 (05.07.94)

(87) PCT publication:  
WO 95/01968 (19.01.95)

(98) Mail address:  
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2,  
Sojuzpatent, Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:  
Astra Aktiebolag (SE)

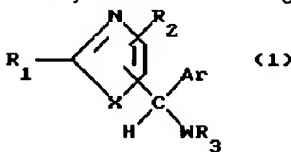
(72) Inventor: Bernard Robin Bor (GB),  
Alan Dzhon Kross (GB), Dunkan Ehlester Grej  
(GB), Alfred Richard Grin (GB)

(73) Proprietor:  
Astra Aktiebolag (SE)

(54) DERIVATIVES OF OXAZOLYL- OR THIAZOLYLMETHANOL, METHODS OF THEIR SYNTHESIS (VARIANTS), PHARMACEUTICAL PREPARATION AND METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NEURODEGENERATIVE DISORDERS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.  
SUBSTANCE: invention describes new derivatives of oxazoly- or thiazolylmethanol of the general formula (I) where X means O



or S; R<sub>2</sub> means H; R<sub>2</sub> means H or lower alkyl; W means O or NH; R<sub>3</sub> means H, lower alkyl or lower acyl; A means phenyl furyl, thienyl, naphthyl, pyridyl or pyrrolyl possibly substituted with R<sub>6</sub> where R<sub>6</sub> means one or some groups taken among lower alkyl, halogen atom, lower alkoxy-group, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub> or NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> where R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> mean

independently H, lower alkyl or lower acyl, and pharmaceutically acceptable acid-additive salts under conditions that the following five compounds are not the subject of the present invention: 1-(4-methyl-5-thiazolyl)-1-phenylmethanol, 1-(2,4-dimethyl-5-oxazolyl)-1-phenylmethanol, 1-(5-thiazolyl)-1-phenylmethanol, 1-(4-oxazolyl)-1-phenylmethanol and 1-(2,4-dimethyl-5-thiazolyl)-1-(2-chlorophenyl)-methanol. Compounds of the formula (I) elicit neuroprotective properties and can be used in medicine for treatment of patients with neurodegenerative disorders. Invention describes also a pharmaceutical composition based on the above indicated compounds. EFFECT: improved methods of synthesis, enhanced curative effectiveness of compounds. 12 cl, 58 ex

RU 2 139 863 C1

RU 2 139 863 C1

Область техники, к которой относится изобретение.

Изобретение относится к новым гетероциклическим соединениям, обладающим терапевтической активностью, к способам их получения и промежуточным соединениям, используемым для их получения, к фармацевтическим препаратам, содержащим указанные соединения, а также к использованию указанных соединений в медицине.

Обоснование изобретения.

существует большая группа острых и хронических нервных и психиатрических патологий, для лечения которых не известны безопасные и клинически эффективные способы. Эта группа разнообразных нарушений охватывает широкий спектр начальных стадий, характеризуется прогрессирующими процессами, которые рано или поздно приводят к гибели или дисфункциям нервных клеток. Удары, церебральная ишемия, травмы или заболевания, вызывающие дегенерацию нервной системы, такие как болезнь Альцгеймера или Паркинсона, представляют собой часто встречающиеся состояния, связанные с дегенерацией нервных клеток головного и/или спинного мозга.

Поиск возможных методов лечения нарушений, ведущих к дегенерации нервных клеток, включает исследование антагонистов возбуждающих аминокислот, ингибиторов перокисления липидов, антагонистов каналов кальция, ингибиторов конкретных путей каскада арахидоновой кислоты, антагонистов карра opiod, агонистов аденозина, антагонистов фактора активации тромбоцитов и разнообразных других агентов. В настоящее время нет единого мнения относительно главных ролей, которые играют соединения, принадлежащие к каждому из этих основных классов.

Противосудорожные препараты находят широкое применение, в частности при лечении различных видов эпилепсии. В целом механизм действия таких препаратов изучен плохо, необходимо разработать новые безопасные и эффективные противосудорожные препараты.

В работе J.Org. Chem. 1957, 22, 559-561) по синтезу гетероциклических аминоэфиров, относящихся к антигистаминным дифенгидраминам, соединения 1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметанол и 1-(2,4-диметил-5-оксазолил)-1-фенилметанол описаны в качестве промежуточных.

В работе J.Org. Chem. 1988, 53, 1748-1761 описано соединение 1-(5-тиазолил)-1-фенилметанол.

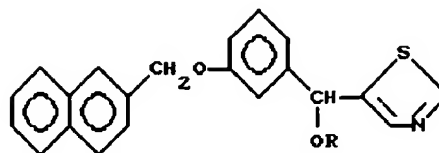
В работе J.Org. Chem 1991, 56, 449-452 описано соединение 1-(4-оксазолил)-1-фенилметанол.

В работе J.Org. Chem. 1984, 27, 1245-1253 описано соединение 1-(2,4-диметил-5-тиазолил)-1-(2-хлорфенил)м этанол в виде промежуточного соединения в синтезе определенных гетероциклических аналогов хлорциклизина, обладающего гиполипидемической активностью.

Вышеуказанным соединениям не приписывают никакой фармакологической активности. Эти пять соединений не входят в объем притязаний по настоящему изобретению, о чем гласит п. 1 формулы

изобретения.

В заявке EP 351194 описаны соединения формулы



R = H ИЛИ Me

Замещающая группа 2-нафтилметилокси не входит в значения радикала R по настоящему изобретению.

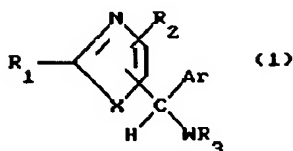
Описание изобретения.

Основная задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы создать структурно-новые гетероциклические соединения, которые, благодаря их фармакологическому профилю, можно будет использовать в качестве препаратов, защищающих нервную систему, в качестве противосудорожных препаратов и/или в качестве седативно-гипнотических препаратов.

Агенты, оказывающие защитное действие на нервную систему, используются для лечения острых и хронических нервных и психиатрических нарушений, характеризующихся прогрессирующими процессами, которые рано или поздно приводят к гибели или дисфункции нервных клеток. Такие нарушения включают удар; церебральную ишемию; дисфункции в результате травмы головного или спинного мозга; гипоксию и аноксию, например в результате утопления, включая перинатальную и неонатальную гипоксическую асфиксию головного мозга; деменцию в результате множественных инфарктов; деменцию в результате ВИЧ; заболевания, ведущие к дегенерации нервной системы, такие как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, хорею Гетчинсона, эпилепсию, рассеянный склероз и болезнь Шарко; дисфункцию головного мозга в результате хирургического вмешательства, потребовавшего искусственного кровообращения или в результате операции на головном мозге, потребовавшей энтерэктомии сонной артерии; дисфункции центральной нервной системы в результате воздействия нейротоксинов или радиации. Такое применение указанных соединений обусловлено, например, их способностью отсрочить смерть нервных клеток гербилов, страдающих двусторонней окклюзивной ишемией.

Противоспазматические препараты используются в клинических условиях для лечения конвульсивных состояний различных типов, таких как, например, эпилепсия, эпилептические состояния, предэклампсия и алкогольный делирий. Указанная способность проявляется, например, в том, что указанные соединения могут ингибировать припадки, вызванные различными агентами, такими как NMDLA.

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (1)



где X представляет собой O, S;  
 R<sub>1</sub> представляет собой H,  
 R<sub>2</sub> представляет собой H, низший алкил,  
 W представляет собой O, NH;  
 R<sub>3</sub> представляет собой H, низший алкил  
 или низший ацил;

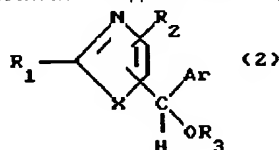
Ar представляет собой фенил, фурил,  
 тиенил, нафтил, пиридил или пирролил,  
 возможно замещенный R<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> представляет собой одну или  
 несколько групп, выбранных из числа  
 следующих групп: низший алкил, низший  
 ацил, галоген, низший алкокси, CF<sub>3</sub>, OH,  
 NO<sub>2</sub> или NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо  
 представляют собой H, низший алкил или  
 низший ацил; геометрические и оптические  
 изомеры и рацематы этих соединений, когда  
 такие изомеры существуют, а также  
 фармацевтически приемлемые  
 аддитивно-кислые соли и сольваты этих  
 соединений; при условии, что  
 нижеследующие пять соединений не входят в  
 настоящее изобретение:

1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметанол;  
 1-(2,4-диметил-5-оксазолил)-1-  
 фенилметанол;  
 1-(5-тиазолил)-1-фенилметанол;  
 1-(4-оксазолил)-1-фенилметанол;  
 1-(2,4-диметил-5-тиазолил)  
 -1-(2-хлорфенил) метанол.

Выражение "фармацевтически  
 приемлемые аддитивно-кислые соли"  
 включает, в число прочего, такие соли, как  
 гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды,  
 нитраты, кислые сульфаты, дву кислые  
 фосфаты, этандисульфаты, мезилаты,  
 фумараты, малеаты и сукцинаты.

Предпочтительные варианты  
 осуществления настоящего изобретения  
 относятся к соединениям общей формулы (2)



где X представляет собой O или S;  
 а R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и Ar имеют указанные выше  
 значения.

Аналогичные соединения, где X  
 представляет собой Se, например  
 1-(3-фурил)-1-(4-метил-5-селеназолил)  
 метанол и 1-(2-фторфенил)-1-(4-  
 метил-5-селеназолил) метанол, специально  
 включены в рамки настоящего изобретения.

В тексте описания и формулы изобретения  
 данная химическая формула или название  
 соединения относятся ко всем существующим  
 геометрическим и оптическим изомерам и  
 рацематам, а также фармацевтически  
 приемлемым аддитивно-кислым солям и  
 сольватам этих соединений, например  
 гидратам.

Нижеследующие определения  
 применяются в тексте описания и формулы  
 изобретения.

За исключением особо оговоренных  
 случаев термин "низший алкил" обозначает

алкильную группу с прямой или  
 разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6  
 атомов углерода. Примеры указанных низших  
 алкилов включают метил, этил, n-пропил,  
 изопропил, n-бутил, изобутил, трет-бутил, а  
 также пентил и гексил с прямой и  
 разветвленной цепью.

За исключением особо оговоренных  
 случаев, термин "низший ацил" обозначает  
 ацильную группу с прямой или разветвленной  
 цепью, содержащую от 1 до 6 атомов  
 углерода. Примеры указанных низших ацилов  
 включают формил, ацетил, пропионил,  
 изобутирил, валерил и пивалоил.

За исключением особо оговоренных  
 случаев, термин "низший алкокси" обозначает  
 алкоксильную группу с прямой или  
 разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6  
 атомов углерода. Примеры указанных низших  
 алкоксильных групп включают метокси,  
 этокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси,  
 изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, а  
 также пентокси и гексокси с прямой и  
 разветвленной цепью.

За исключением особо оговоренных  
 случаев, термин "галоген" обозначает фтор,  
 хлор, бром или иод.

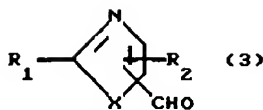
В число наиболее предпочитаемых  
 соединений формулы (1) по настоящему  
 изобретению входят следующие соединения:

1-(3-фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метано  
 л;  
 1-(2-фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метано  
 л;  
 1-(4-метил-5-тиазолил)-1-(2-тиенил)метано  
 л;  
 1-(4-метил-5-тиазолил)-1-(3-тиенил)метано  
 л;  
 1-(2-фторфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)  
 метанол;  
 1-(3-хлорфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)  
 метанол;  
 1-(4-метил-5-оксазолил)-1-фенилметанол;  
 1-(4-фторфенил)-1-(4-метил-5-оксазолил)  
 метанол;  
 1-(2-фторфенил)-1-(4-метил-5-оксазолил)  
 метанол;  
 1-(3-аминофенил)-1-(4-метил-5-оксазолил)  
 метанол;  
 1-(3-диметиламинофенил)-1-(4-метил-5-  
 триазолил)метанол,  
 а также фармацевтически приемлемые  
 аддитивно-кислые соли или сольваты этих  
 соединений.

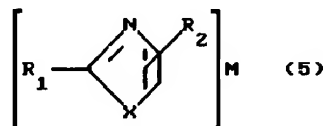
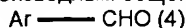
Настоящее изобретение относится также к  
 способам получения соединений общей  
 формулы (1). В тексте описания под данными  
 способами понимается следующее: в  
 соответствующих случаях подходящие  
 защитные группы вводят в различные  
 реактивы и промежуточные соединения, а  
 затем эти группы удаляют, причем способы  
 введения и удаления таких защитных групп  
 понятны любому специалисту по  
 органическому синтезу. Обычные способы  
 использования таких защитных групп  
 описаны, например, в работе "Protective  
 Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene  
 Wiley-Interscience, New-York, 1981.

Указанные соединения, в которых W  
 представляет собой O, можно получить  
 следующим способом:

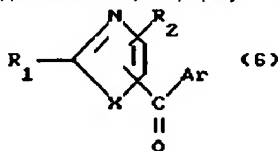
а) соединение общей формулы (3)  
 взаимодействуют с металлоорганическим  
 производным ArM



или (b) соединения общей формулы (4), взаимодействуют с металлоорганическим производным общей формулы (5)



или (c) производят восстановление соединения общей формулы (6)



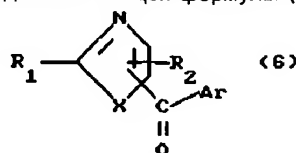
и резко останавливают реакцию с помощью источника протонов ( $\text{R}_3$  представляет собой H), или путем добавки алкилирующего агента ( $\text{R}_3$  представляет собой низший алкил) или ацилирующего агента ( $\text{R}_3$  представляет собой низший ацил). Или же соединения формулы (1), в которых W представляет собой O, а  $\text{R}_3$  представляет собой H, можно сначала получить вышеописанным способом, а затем преобразовать это соединение в соединение, где  $\text{R}_3$  будет представлять собой низший алкил или низший ацил.

Способы (a) или (b) можно осуществить, например, путем взаимодействия альдегида структурной формулы (3) или (4) с металлоорганическим производным  $\text{ArM}$  или (5) соответственно в подходящем безводном растворителе, таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или гексан, или их смеси. Указанную реакцию следует производить при подходящей температуре, обычно от  $-100$  до  $+50^\circ\text{C}$ , предпочтительно в атмосфере инертного газа, обычно азота или аргона. В отдельных случаях раствор альдегида формулы (3) или (4) в безводном диэтиловом эфире или тетрагидрофуране по капле добавляют в металлоорганическое производное  $\text{ArM}$  или (5) соответственно в безводном растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран или гексан, или в смеси этих растворителей, при температуре от около  $-50$  до  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Через определенный промежуток времени реакционную смесь оставляют прогреваться до комнатной температуры, а затем реакцию останавливают путем добавления воды или низшего спирта. После этого искомое соединение (1), где  $\text{WR}_3$  представляет собой OH, можно выделить, очистить и характеризовать с помощью обычных методик.

Альдегиды общей формулы (3) или (4) и кетоны, общей формулы (6) представляют собой соединения, имеющиеся в продаже, или описанные в литературе, или соединения, которые можно получить известными способами.

Настоящее изобретение относится также к некоторым новым промежуточным

соединениям общей формулы (6), а именно к соединению общей формулы (6)



где  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , X и Ar имеют вышеуказанные значения, при условии, что если Ar представляет собой фенил, то  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_6$  не являются водородом; а также за исключением следующих трех соединений:

4-брофенил-5-тиазолил кетон;

4-метил-5-тиазолилфенил кетон;

4-метоксифенил 4-метил-5-тиазолил

кетон.

В металлоорганических производных общей формулы:  $\text{ArM}$  или (5) M представляет собой металлический остаток, такой как Li-или Mg-галоген. Такие соединения имеются в продаже, или описаны в литературе, или же их можно получить известными способами, применяемыми в металлоорганической химии.

Соединения формулы (1), где W представляет собой NH или N - низший алкил, можно получить, например,

a) путем восстановительного аминирования кетона общей формулы (6),

или (b) путем преобразования кетона общей формулы (6) в оксимное производное с последующим восстановлением, или (c) путем преобразования соединения общей формулы (1), где  $\text{WR}_3$  представляет собой OH, в соответствующий азид или фталамид используя, например, реакцию Мицунобу, с последующим восстановлением или гидролизом.

Соединения общей формулы (1) имеют асимметричный центр и поэтому могут существовать в энантиомерных формах. Такие энантиомеры можно выделить с помощью способов, которые хорошо известны специалистам. В числе таких способов, например, следующие:

(i) прямое разделение с применением хиральной хроматографии, например ВЭЖХ, с использованием хиральной колонки;

или (ii) рекристаллизация диастереоизомерных солей, полученных путем взаимодействия основания (1) с оптически активной кислотой;

или (iii) получение производных соединения формулы (1) путем взаимодействия с оптически активным реактивом, разделения полученных диастереоизомерных производных путем, например, кристаллизации или с применением хроматографии, с последующим восстановлением соединения формулы (1).

Иным путем соединения формулы (1) можно получить непосредственно в оптически активной форме, используя способ асимметрического синтеза, основанный на применении химических реактивов или ферментов.

Фармакологические свойства.

Нейрозащитные свойства соединений формулы (1) проявляются в их способности ингибировать отсроченную смерть нервной системы гербилов, страдающих двусторонней окклюзивной ишемией.

Для проведения тестов использовали монгольских гербилов мужского пола (60-80

г). Лекарственные препараты растворяли в изотоническом рассоле, содержащем диметилсульфоксид.

Ишемию у гербилов вызывали путем окклюзии в течение 5 мин. обеих сонных артерий по методу, описанному в R.Gill, AcC. Foster, G.N.Woodruff, J.Neuroscience, 1987, 7, 3343-3349. Температуру тела поддерживали на уровне 37°C. Восстановление кровотока после окклюзии проверяли визуально и животных оставляли в живых в течение 4 дней. После этого определяли степень дегенерации нервных клеток в гиппокампе. Тестовые соединения (внутрибрюшинно) вводили в одну дозу через 60 минут после окклюзии. До окклюзии никаких препаратов не вводили. Эффективность препаратов формулы (1) по уменьшению ущерба, нанесенного нервным клеткам гиппокампа CA1/CA2 гербилов, перенесших ишемический инсульт, ясно демонстрирует пользу этих соединений при предотвращении дегенерации нервных клеток. Таким образом, предполагается, что указанные соединения можно применять для лечения острых и хронических нервных и психиатрических нарушений, характеризующихся прогрессирующими процессами, рано или поздно приводящими к смерти или дисфункциям нервных клеток.

Противоспазматические свойства соединений формулы (1) проявляются в их способности защищать мышей от припадков, вызванных NMDLA. Использовали мужские особи мышей (18-30 г).

Группами из восьми мышей каждой делали инъекции NMDLA (300 мг/кг, внутрибрюшинно) и регистрировали количество мышей, у которых в течение последующих 15 мин проявлялись тонические судороги. Лекарственный препарат вводили за 15 мин до введения NMDLA, полученные данные отражают дозу, которая потребовалась для того, чтобы снизить число случаев возникновения судорог до 50% (ЭД-50).

Седативные свойства препаратов формулы (1) проявляются в их способности ингибировать двигательную активность мышей.

Мышам вводили тестовое соединение и через 20 мин в течение последующих 10 мин регистрировали двигательную активность. Активность контролировали с помощью системы прерывания инфракрасного луча в клетках размером 40 см x 40 см. Данные отражают дозу, которая потребовалась для того, чтобы снизить двигательную активность на 50% (ЭД-50).

Данные фармакологической активности соединений, полученные при помощи вышеупомянутых методов, приведены в таблице.

Рецепты фармацевтических препаратов.

Новый способ лечения по настоящему изобретению предусматривает пероральное, ректальное, местное или парентеральное назначение в дозах, например, от около 0,001 до 1000 мг/кг, предпочтительно от около 1,0 до 500 мг/кг, лучше всего от около 5,0 до 200 мг/кг; назначение может производиться в режиме от 1 до 4 доз или приемов в сутки. Доза будет зависеть от способа введения, причем предпочтительными способами являются пероральное или внутривенное

введение. Желательно, чтобы при установлении конкретного режима приема и доз лечащий врач учитывал степень тяжести заболевания, возраст пациента и другие факторы, которые обычно учитываются врачами.

Фармацевтические препараты, содержащие соединения по изобретению, могут представлять собой таблетки, пилюли, капсулы, сиропы, порошки или гранулы для перорального приема; стерильные парентеральные растворы или суспензии для парентерального назначения; свечи для ректального применения; или соответствующие рецептуры для местного назначения. Обычные способы выбора и изготовления подходящих фармацевтических препаратов описаны, например, в работе "Pharmaceuticals- The science of Dosage Form Design", M.E.Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Чтобы изготовить фармацевтический препарат, содержащий соединение по изобретению, в форме доз, пригодных для перорального назначения, активное вещество можно смешать со вспомогательным лекарственным веществом/носителем, например с лактозой, сахарозой, сорбитолом, маннитолом, крахмалами, такими как картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин, производными целлюлозы, связующим, таким как желатин или поливинилпирролидон, и скользящим веществом таким, как стеарат магния, стеарат кальция, поливинилглицоль, воск, парафин и т.п., а затем спрессовать в таблетки. Если нужно изготовить таблетки в облатках, то сами таблетки изготавливают вышеописанным способом, и покрывают их концентрированным сахарным сиропом, который может содержать, например, гумиарабик, желатин, тальк, двуокись титана и т.п. По другому способу таблетки могут быть покрыты известным полимером, который растворяется в летучем органическом растворителе или смеси органических растворителей. В подобные оболочки можно добавить красители, чтобы легче отличать таблетки, содержащие различные активные вещества или различные количества активных соединений.

Для изготовления мягких желатиновых капсул активные вещества можно смешать, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы активного вещества, для изготовления которых используются либо носители, используемые для изготовления таблеток, например лактоза, сахароза, сорбитол, маннитол, крахмалы (например, картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин), производные целлюлозы или желатин. Твердые желатиновые капсулы можно заполнить также активным веществом в жидкой или полужидкой форме.

Препараты для ректального применения могут представлять собой растворы или суспензии, или же их можно изготовить в форме свечей, содержащих активное вещество в смеси с нейтральным жиром, или в виде желатиновых ректальных капсул, содержащих активное вещество в смеси с растительным маслом или парафиновым маслом.

Жидкие препараты для перорального

назначения могут быть в виде сиропов или суспензий, например в виде растворов, содержащих от около 0,02 до около 20 мас.% активного вещества, и сахар в смеси с этанолом, водой, глицерином и пропиленгликолем. При желании такие жидкие препараты могут содержать красители, ароматизаторы, сахарин или карбоксиметилцеллюлозу в качестве наполнителей, или другие носители, известные специалистам.

Растворы для парентерального назначения можно приготовить в виде водных растворов водорастворимых фармацевтически приемлемых солей активного вещества, предпочтительно в концентрации от около 0,5 до около 10 мас.%. Эти растворы могут содержать также стабилизаторы и/или буферы, а также поверхностно-активные вещества для повышения растворимости. Нужные дозы растворов можно разлить по ампулам.

Исходные материалы для приведенных ниже примеров были закуплены, за исключением следующих реактивов:

4-метил-5-тиазолкарбальдегид (J. Amer. Chem. Soc., 1982, 104, 4934-43);

2-фуриллитий (J. Org.Chem., 1962, 27, 1216).

Пример 1.

1-(3-Фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол.

4-Метилтиазол (3 г) в сухом диэтиловом эфире по капле добавили н-бутиллития (1,6 М в гексанах, 21 мл) в диэтиловом эфире (20 мл); добавку производили при перемешивании при -78°C в атмосфере сухого азота. Через 30 минут добавили триметилсилилхлорид (3,9 мл), затем смесь оставили прогреться до 0°C. Затем смесь охладили до -78°C и добавили н-бутиллитий (21 мл). Смесь прогрели до 0°C. Через 30 минут смесь опять охладили до -78°C и добавили 3-фуральдегид (5 г) в диэтиловом эфире (10 мл). Смесь оставили прогреться до комнатной температуры и через 30 минут добавили насыщенный водный раствор кислого карбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (обычным способом) до получения неочищенного продукта, который затем очищали флеш-хроматографией на силикагеле до получения искомого соединения, температура плавления которого составляла 44-46°C.

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 14,8, 62,4, 108,8, 128,3, 135,7, 139,4, 143,5, 148,1, 150,9 ppm.

Найдено, %: C 55,0; H 4,7; N 7,0.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S.

Вычислено, %: C 55,4; H 4,6; N 7,2.

Способом, описанным в примере 1, но с использованием соответствующих альдегидов, были получены соединения по примерам 2-23.

Пример 2.

1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-(4-пиридил)метанол.

Температура плавления 131-132°C.

Пример 3.

1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-(3-пиридил)метанол.

Искомое соединение преобразовали в гидрохлорид с помощью хлористого водорода в этаноле и диэтиловом эфире. Температура

плавления 180-184°C (разл.)

Пример 4.

1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-(2-нафтил)метанол.

Искомое соединение классифицировали как гидрохлорид. Температура плавления 176-180°C (разл.).

Пример 5.

1-(2-Фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол.

10 Температура плавления 50-51°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,35 (3H, s), 6,08 (1H, s), 6,19 (1H, dt), 6,33 (1H, dq), 7,39 (1H, q), 8,6 (1H, s) ppm.

Найдено, %: C 55,1; H 4,8; N 6,8.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S.

Вычислено, %: C 55,4; H 4,6; N 7,2.

Пример 6.

1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-(2-тиенил)метанол.

Температура плавления 75-77°C.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,4 (3H, s), 3,46 (1H, d), 6,34 (1H, d), 6,95 (2H, m), 7,29 (1H, m), 8,6 (1H, s) ppm.

Пример 7.

1-(4-Метил-5-тиазолил)

25 -1-(5-нитро-2-фурил) метанол.

Температура плавления 127-129°C.

Пример 8.

1-(5-Метил-2-фурил)

-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.

Температура плавления 123-125°C.

30 Пример 9.

1-(1-Метил-2-пирролил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.

Температура плавления 142-147°C.

Пример 10.

35 1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-(3-тиенил)метанол.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,43 (3H, s), 6,2 (1H, s), 7,06, 7,27 и 7,34 (1H, m каждый), 8,62 (1H, s) ppm.

Найдено, %: C 58,95; H 4,6; N 6,0.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FNOS.

Вычислено, %: C 59,2; H 4,5; N 6,3.

Пример 11.

40 1-(2-Фторфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол.

Температура плавления 100-101°C.

45 <sup>1</sup>H ЯМР(CDCl<sub>3</sub>): 2,45 (3H, s), 2,8 (1H, d), 6,42 (1H, d), 7,04, 7,19, 7,30, 7,56 (1H, m каждый), 8,62 (1H, s) ppm.

Найдено, %: C 58,95; H 4,6; N 6,0.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FNOS.

Вычислено, %: C 59,2; H 4,5; N 6,3.

Пример 12.

50 1-(3-Фторфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол.

Температура плавления 74-75,5°C.

Найдено, %: C 59,2; H 4,4; N 6,0.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FNOS.

Вычислено, %: C 59,2; H 4,5; N 6,3.

55 Пример 13.

1-(4-Фторфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол.

Температура плавления 98,5-100°C.

Пример 14.

60 1-(3-Хлорфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол.

Температура плавления 97-98°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,41 (3H, s), 3,37(1H, d), 6,07 (1H, d), 7,26 (3H, m), 7,41 (1H, m), 8,59 (1H, s) ppm.

Найдено, %: C 55,2; H 4,25; N 5,65.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNOS.

Вычислено, %: C 55,1; H 4,2; N 5,8.  
 Пример 15.  
 1-(3-Метоксифенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.  
 Температура плавления 87-88 °C.  
 Найдено, %: C 60,0; H 5,7; N 5,75.  
 $C_{12}H_{13}NOS \cdot 0,25H_2O$ .  
 Вычислено, %: C 60,1; H 5,7; N 5,8.  
 Пример 16.  
 1-(2-Метоксифенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.  
 Температура плавления 121-122 °C.  
 Пример 17.  
 1-(2-Хлорфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.  
 Температура плавления 122-123 °C.  
 Найдено, %: C 55,05; H 4,3; N 5,8.  
 $C_{11}H_{10}ClNOS$ .  
 Вычислено, %: C 55,1; H 4,2; N 5,8.  
 Пример 18.  
 1-(2-Метилфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.  
 Температура плавления 141,5-143 °C.  
 Найдено, %: C 65,7; H 6,2; N 6,25.  
 $C_{12}H_{13}NOS$ .  
 Вычислено, %: C 65,7; H 6,0; N 6,4.  
 Пример 19.  
 1-(3-Метилфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.  
 Температура плавления 103-104,5 °C.  
 Найдено, %: C 65,8; H 6,25; N 6,4.  
 $C_{12}H_{13}NOS$ .  
 Вычислено, %: C 65,7; H 6,0; N 6,4.  
 Пример 20.  
 1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-(3-нитрофенил) метанол.  
 Температура плавления 119,5-121 °C.  
 Пример 21.  
 1-(2,6-Диметоксифенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.  
 Температура плавления 125-126 °C.  
 Пример 22.  
 1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-(1-нафтил) метанол.  
 Температура плавления 115-116 °C.  
 Пример 23.  
 1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-(3-трифтор-метилфенил) метанол.  
 Температура плавления 73,5-75 °C.  
 Найдено, %: C 52,6; H 3,5; N 5,0.  
 $C_{12}H_{13}FNOS$ .  
 Вычислено, %: C 52,7; H 3,7; N 5,1.  
 Пример 24.  
 1-(4-Хлорфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.  
 4-Метилтиазол обрабатывали последовательно н-бутиллитием, триметилсилилхлоридом, н-бутиллитием и триметилсилилхлоридом по способу, описанному в J.Org. Chem., 1988, 53, 1748-61. После колоночной хроматографии на силикагеле получали 4-метил-5-триметилсилилтиазол.  
 4-Метил-5-триметилсилилтиазол (3 г), 4-хлорбензальдегид (4,9 г) и фторид цезия (2,7 г) в сухом тетрагидрофуране (150 мл) перегоняли в течение 30 часов. Смесь охлаждали, выпаривали досуха и полученный остаток очищали флэш-хроматографией до получения искомого соединения, температура плавления которого составляла 133,5-134,5 °C.  
 Гидрохлорид, температура плавления

167,5-172,5 °C. Способом, описанным в примере 24, при использовании соответствующего альдегида получали соединения по примерам 25 и 26.  
 Пример 25.  
 1-(2,4-Дихлорфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.  
 Температура плавления 163-164 °C.  
 Пример 26.  
 1-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.  
 Температура плавления 143-144 °C.  
 Гидрохлорид, температура плавления 180-188 °C (разл.). Метансульфонат, температура плавления 147-148 °C.  
 Пример 27.  
 1-(3,4-Дихлорфенил)-1-(5-тиазолил) метанол.  
 2-Бромтиазол (5 г) в сухом диэтиловом эфире (20 мл) по капле добавили в раствор н-бутиллития (1,6 М в гексане, 21 мл) в диэтиловом эфире (20 мл); добавку производили при перемешивании при -70 °C в атмосфере сухого азота. Через 30 мин добавили триметилсилилхлорид (3,9 мл) и смесь оставили прогреться до 0 °C. Затем смесь охладили до -70 °C и добавили еще н-бутиллития (21 мл). Смесь прогрели до 0 °C и через 30 минут снова охладили до -70 градусов и добавили 3,4-дихлорбензальдегид (5,8 г) в диэтиловом эфире (40 мл). Затем смесь оставили прогреться до комнатной температуры и через 30 минут добавили насыщенный водный раствор кислого карбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном и полученный материал очищали хроматографией на силикагеле до получения искомого соединения. Получен гидрохлорид с температурой плавления 167-170 °C.  
 Пример 28.  
 1-(4-Метил-5-оксазолил)-1-фенилметанол.  
 4-Метил-5-оксазолкарбальдегид (600 мг) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) по капле добавили в раствор фениллития (2,0 М раствор в циклогексане и диэтиловом эфире, 2,8 мл) в тетрагидрофуране (20 мл); добавку производили при перемешивании при температуре -70 °C в атмосфере сухого азота. Через 1 час смеси позволили прогреться до комнатной температуры. Еще через 1 час добавили насыщенный водный раствор кислого карбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Продукт реакции очищали флэш-хроматографией до получения искомого соединения, температура плавления которого составляла 79-81 °C.  
 $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 2,14 (3H, s), 5,94 (1H, s), 7,3-7,5 (5H, m), 7,75 (1H, s) ppm.  
 Пример 29.  
 1-(4-Фторфенил)-1-(4-метил-5-оксазолил) метанол.  
 4-Метил-5-оксазолкарбальдегид (770 мг) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) по капле добавили в раствор 4-фторфенилмагний бромида (1 М раствор в тетрагидрофуране, 7,3 мл) в тетрагидрофуране (30 мл); добавку производили при перемешивании при температуре -70 °C в атмосфере сухого азота. Через 1 час смеси позволили прогреться до комнатной температуры, затем вылили ее в насыщенный водный раствор кислого карбоната натрия. После экстрагирования



этилацетатом с последующей флэш-хроматографией получали искомое соединение, температура плавления которого составляла 102,5-104°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,09 (3H, s), 3,68 (1H, br), 5,88 (1H, s), 7,04 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,66 (1H, s) ppm.

Способом, описанным в примере 29, при использовании соответствующего альдегида получали соединения по примерам 30 и 31.

Пример 30.

1-(4-Метил-5-оксазолил)

-1-(2-метилфенил) метанол.

Температура плавления 122-123 °C.

Пример 31.

1-(4-Метил-5-оксазолил)

-1-(4-метилфенил) метанол.

Температура плавления 125-127 °C.

Пример 32.

1-(4-Метил-5-оксазолил)-1-

(3-метилфенил) метанол.

n-Бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах, 3,9 мл) по капле добавили в раствор 3-бромтолуола (1,1 мл) в сухом тетрагидрофуране (20 мл); добавку производили при перемешивании при температуре -70°C в атмосфере сухого азота. Через 20 минут добавили 4-метил-5-оксазолкарбальдегида (1,15 г) в тетрагидрофуране (10 мл). Через 1 час смеси позволили прогреться до комнатной температуры, затем ее перегоняли в течение 1 часа. Охлажденный раствор вылили в насыщенный водный раствор кислого карбоната натрия. После экстрагирования этилацетатом и флэш-хроматографии получили искомое соединение, температура плавления которого составила 76,5-77,5 °C. Способом, описанным в примере 32, при использовании соответствующих арилбромидов или иодидов получали соединения по примерам 33 - 36.

Пример 33.

1-(2-Фторфенил)-1-(4-метил-5-оксазолил) метанол.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,14 (3H, s), 3,02 (1H, brs), 6,22 (1H, s), 6,98-7,37 (3H, m), 7,67 (2H, m) ppm.

Пример 34.

1-(2,4-Дифторфенил)-1-

(4-метил-5-оксазолил) метанол.

Температура плавления 116-117,5 °C.

Пример 35.

1-(4-Метил-5-оксазолил)

-1-(2-трифторметил-фенил) метанол.

Температура плавления 105,5-107,5 °C.

Найдено, %: C 56,2; H 3,7; N 5,4.

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>.

Вычислено, %: C 56,0; H 3,9; N 5,45.

Пример 36.

1-(2-Хлорфенил)-1-(4-метил-5-оксазолил) метанол.

Температура плавления 127-128 °C.

Пример 37.

Метил

1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметилловый эфир.

Гидрид натрия (80% дисперсия в минеральном масле, 80 мг) добавили в раствор

1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенил-метанола (500 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (10 мл); добавку производили при

перемешивании при температуре 0°C. Через 10 минут добавили метилиодид (0,15 мл). Затем смесь оставили прогреться до комнатной температуры и еще через 30 минут смесь выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией до получения искомое соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,46 и 3,39 (каждый 3H, s), 5,52 (1H, s), 7,28 - 7,4 (5H, m), 8,64 (1H, m) ppm.

10 Способом, описанным в примере 37, при использовании соответствующих исходных материалов получали соединения по примерам 38 - 43.

Пример 38.

Метил 1-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метилловый эфир.

15 Гидрохлорид, температура плавления 170-176°C (разл.).

Пример 39.

Метил

20 1-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метилловый эфир.

Температура плавления 55-56 °C.

Пример 40.

Метил 1-(3-фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метилловый эфир.

25 <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 15,1, 15,3, 64,3, 69,6, 109,0, 126,4, 133,1, 139,9, 143,6, 149,5, 151,3 ppm.

Пример 41.

1-(3-Фурил)-1-(1-метил-5-тиазолил)метил метилловый эфир.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,45 и 3,36 (каждый 3H, s), 5,52 (1H, s), 6,34 (1H, m), 7,38 (2H, m), 8,68 (1H, s) ppm.

Пример 42.

1-(2-Фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метил метилловый эфир.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,44 и 3,39 (каждый 3H, s), 5,57 (1H, s), 6,27 и 6,32 (каждый 1H, m), 7,41 (1H, m), 8,7 (1H, s) ppm.

Пример 43.

1-(2-Фторфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метил метилловый эфир.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,48 и 3,39 (каждый 3H, s), 5,86 (1H, s), 6,98-7,35 (3H, m), 7,52 (1H, m), 8,65 (1H, s) ppm.

Пример 44.

1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-фенилметил ацетат.

50 Ацетилхлорид (0,6 мл) добавляли в раствор 1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметанола (800 мг) и пиридина (0,5 мл) в дихлорметане (30 мл) при 0°C в атмосфере сухого азота. Смесь оставляли прогреться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение ночи. После выпаривания и очистки остатка флэш-хроматографией получали искомое соединение.

55 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,15 и 2,51 (каждый 3H, s), 7,16 (1H, s), 7,35 (5H, m), 8,66 (1H, s) ppm.

Пример 45.

1-(2-Фторфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метил ацетат.

60 Используя в качестве исходного вещества 1-(2-фторфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол способом, описанным в примере 44, получали искомое соединение, температура плавления которого составляла 53-56°C.

Пример 46.

1-(3-Аминофенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.

1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-(3-нитрофенил)м этанол (2 г) и 10% палладий на углеороде (200 мл) в этаноле (60 мл) в течение ночи перемешивали в вибраторе в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток преобразовали в гидрохлорид, рекристаллизовывали, а затем опять преобразовывали в искомое соединение. Температура плавления 137-138 °C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,38 (3H, s), 2,44 (1H, d), 3,65 (2H, br), 5,95 (1H, d), 6,56 (1H, m), 6,7 (2H, m), 7,08 (1H, m), 8,57 (1H, s) ppm.

Найдено, %: C 59,9; H 5,55; N 12,4.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

Вычислено, %: C 60,0; H 5,5; N 12,7.

Пример 47.

1-(3-Диметиламинофенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.

Искомое соединение было получено из 4-метил-5-тиазолкарбальдегида и 3-бром-N,N-диметиланилина по способу, который описан в примере 32. Температура плавления 135-138°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,44 (3H, s), 2,75 (1H, s), 2,96 (6H, s), 6,04 (1H, s), 6,65 - 6,8 (3H, m), 7,23 (1H, t), 8,60 (1H, s) ppm.

Пример 48.

1-(3-Гидроксифенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.

1-(3-Метоксифенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол (1 г) в сухом дихлорметане (10 мл) по капле добавили в трибромид бора (1 М раствор в дихлорметане, 25 мл); добавку производили при 0°C. Смесь оставили прогреться до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 15 минут. Смесь вылили на лед (40 г) с аммиаком (10 мл). Осадок отфильтровывали и очищали хроматографией до получения искомого соединения.

Температура плавления 181-184 °C.

Пример 49.

1-(2-Фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанол.

Искомое соединение было получено из 4-метил-5-оксазолкарбальдегида и 2-фуриллития по способу, который описан в примере 28. Температура плавления 52-54 °C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,16 (3H), 2,7 (1H, br), 5,92, 6,32, 6,40, 7,44 и 7,80 (1H).

Найдено, %: C 60,0; H 5,1; N 7,9.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>.

Вычислено, %: C 60,3; H 5,1; N 7,8.

Пример 50.

Разделение 1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметанола.

1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-фенилметилацетат, суспендированный в буфере pH 7,5 при 37 °C, обрабатывали эстеразой свиной печени. Полученный продукт подвергали флэш-хроматографии до получения после кристаллизации 1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметанола, который, как показала хиральная ВЭЖХ, содержал свыше 98% одного энантиомера.

1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметилацетат, который также был получен после флэш-хроматографии, подвергали щелочному гидролизу, а продукт

рекристаллизовали до получения другого энантиомера искомого соединения.

Пример 51.

Разделение 1-(2-фторфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метанола.

Искомое соединение разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке Chiralcel OD с использованием 2-пропанола в гексане в качестве растворителя.

Энантиомеры:  $[\alpha]_D^{20} +61^\circ$  и  $-60^\circ$  соответственно.

Пример 52.

4-Метил-5-оксазолкарбальдегид.

4-Метил-5-оксазолкарбонилхлорид (Indian J. Chem., Sect. B, 1985, 24B, 535-8) в сухом тетрагидрофуране обрабатывали при -78°C три-трет-бутоксисиланом гидридом лития (1 М раствор в тетрагидрофуране). Обработка обычным способом позволила получить искомое соединение.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,55 (3H, s), 8,03 (1H, s), 9,92 (1H, s) ppm.

Пример 53.

1-азидо-1-(3-фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил) метан.

Бор трифторида диэтилэтерат (8 ммоль) добавили в смесь продукта реакции по примеру 1 (4 ммоль) и триметилсилилазида (8 ммоль) в сухом бензоле (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, а затем разбавили этилацетатом (50 мл). После промывания водным раствором кислого карбоната натрия и водой органическую фазу отделяли и высушивали. После выпаривания получили искомое соединение в виде масла.

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 15,1, 53,9, 108,8, 123,9, 129,9, 140,0, 143,9, 150,3, 151,4 ppm.

Пример 54.

1-азидо-1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметан.

Используя в качестве исходного материала

1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметанол по способу, описанному в примере 53, получили искомое соединение.

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 15,4, 61,4, 126,7, 128,5, 128,8, 131,0, 138,5, 150,1, 151,6 ppm.

Пример 55.

1-(4-Метил-5-тиазолил)

-1-(N-фталимидо)-1-фенилметана гидрохлорид.

1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-фенилметанол (30 ммоль), трифенилфосфин (40 ммоль), фталимид (40 ммоль) и диэтиловый азодикарбоксилат (40 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь выпаривали досуха и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Полученный материал преобразовывали в гидрохлорид по стандартному способу. Температура плавления 194-196 °C.

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 12,6, 49,1, 124,1, 127,0, 129,2, 129,4, 131,2, 134,7, 135,0, 135,8, 144,8, 154,7, 167,2 ppm.

Пример 56.

1-(4-Метил-5-тиазолил)

-1-фенилметиламин.

Продукт реакции по примеру 55 (1,3 ммоль) и гидразингидрат (1,8 ммоль) нагревали до температуры перегонки в этаноле (10 мл) в течение 2 часов. Выпавший

в осадок фталимид отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией до получения искомого соединения.

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 15,4, 53,1, 126,4, 127,5, 128,6, 137,8, 143,9, 147,6, 150,2 ppm.

Пример 57.

-(1-(4-Метил-5-тиазолил)-1-фенилметил)ацетамид.

Ацетилхлорид добавили в раствор продукта реакции по примеру 56 и триэтиламина в сухом дихлорметане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем промывали водным раствором кислого карбоната натрия. Органическую фазу отделяли, высушивали и выпаривали, а остаток очищали флэш-хроматографией до получения искомого соединения.

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 15,3, 22,9, 50,1, 126,7, 128,0, 128,8, 133,5, 140,4, 150,0, 150,2, 169,0 ppm.

Пример 58.

1-(3-Фурил)-1- (4-метил-5-тиазолил)-метиламин.

Продукт реакции по примеру 53 в этаноле перемешивали на вибраторе с 10% палладием на углеороде в атмосфере водорода в течение 3 часов. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток подвергали флэш-хроматографии до получения искомого соединения.

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,7, 44,9, 108,6, 120,9, 137,0, 138,4, 142,9, 147,2, 149,7 ppm.

Примеры фармацевтических композиций.

Композиция N 1 - таблетки.

Соединение по примеру 33 - 10 г

Лактоза - 94 г

Микрокристаллическая целлюлоза - 86 г

Поливинилпирролидон - 8 г

Стеарат магния - 2 г

Соединение по примеру 33, лактозу, целлюлозу и поливинилпирролидон просеивали и перемешивали. Стеарат магния просеивали и добавляли в вышеуказанную смесь. Путем прессования с использованием соответствующих штампов получали 1000 таблеток, каждая из которых содержала 10 мг активного ингредиента. При желании полученные таблетки можно покрыть оболочками.

Композиция N 2 - таблетки.

Соединение по примеру 11 - 50 г

Лактоза - 80 г

Микрокристаллическая целлюлоза - 20 г

Картофельный крахмал - 40 г

Поливинилпирролидон - 8 г

Стеарат магния - 2 г

Соединение по примеру 11, лактозу, целлюлозу и часть крахмала перемешивали и гранулировали с 10% крахмальной пастой. Полученную смесь высушивали и смешивали с остатком крахмала, поливинилпирролидоном и просеянным стеаратом магния. Путем прессования с использованием соответствующих штампов получали 1000 таблеток, каждая из которых содержала 50 мг активного ингредиента.

Композиция N 3 - капсулы.

Соединение по примеру 1 - 100 г

Предварительно желатинированный крахмал - 98 г

Стеарат магния - 2 г

Соединение по примеру 1 и крахмал просеивали, смешивали, а затем перемешивали с просеянным стеаратом магния. Смесь использовали для наполнения 1000 жестких желатиновых капсул подходящего размера. Каждая капсула содержала 100 мг активного ингредиента.

Композиция N 4 - раствор для инъекций.

Соединение по примеру 46 - 0,5 - 10 г

Полиэтоксифирированное касторовое масло - 15 г

Вода для инъекций ad - 100 г

Можно добавить хлорид натрия, чтобы повысить тонизирующее действие раствора, а также изменить pH для того, чтобы повысить стабильность и/или укрепить раствор соединения по изобретению с помощью разбавленной кислоты или щелочи или с помощью добавления соответствующих буферных солей. Можно включить также антиокислители и соли, способствующие образованию хелатных комплексов металлов.

Раствор приготавливали, осветляли, разливали по флаконам соответствующего размера и запечатывали. Препарат стерилизовали нагреванием в автоклаве. Иным способом раствор можно стерилизовать фильтрацией, после чего его разливают в стерильные флаконы в асептических условиях. Разлив раствора можно производить в атмосфере азота.

Композиция N 5 - раствор для инъекций.

Соединение по примеру 1 - 0,5 - 10 г

Полиэтоксифирированное касторовое масло - 15 г

Пропиленгликоль - 20 г

Блоксополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена (Pluronic F68) - 10 г

Вода для инъекций ad - 100 г

Соединение по изобретению добавляют в смесь полэтоксифирированного касторового масла, пропиленгликоля и полиоксипропилена (Pluronic F68). Смесь слегка подогревают до получения прозрачного раствора. Затем раствор стерилизовали нагреванием в автоклаве. Иным способом раствор можно стерилизовать фильтрацией. Таким образом получается концентрированный стерильный раствор, который приемлем для разбавления стерильной водой, чтобы образовать композицию, которая была бы приемлема для парентерального применения.

Композиция N 6 - раствор для инъекций.

Соединение по примеру 5 - 0,5-10 г

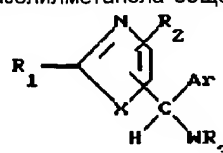
Гидроксипропил-8-циклодекстрин - 10 г

Вода для инъекций ad - 100 г

К смеси заявленного соединения добавляли воду для инъекций и гидроксипропил-8-циклодекстрин. Смесь перемешивали до получения светлого раствора. Затем раствор разливали во флаконы, которые затем запечатывали и стерилизовали нагреванием в автоклаве, иным способом раствор можно стерилизовать фильтрацией.

### Формула изобретения:

1. Производные оксазолил- или тиазолилметанола общей формулы I



где X представляет собой O или S;  
 $R_1$  представляет собой H;  
 $R_2$  представляет собой H или низший алкил;  
W представляет собой O или NH;  
 $R_3$  представляет собой H, низший алкил или низший ацил;

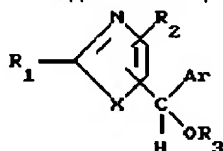
Ag представляет собой фенил, фурил, тиенил, нафтил, пиридил или пирролил, возможно, замещенный  $R_6$ ;

$R_6$  представляет собой одну или несколько групп, выбранных из низшего алкила, галогена, низшего алкокси,  $CF_3$ , OH,  $NO_2$  или  $NR_4R_5$ , где  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляют собой H, низший алкил или низший ацил,

оптические изомеры и рацематы этого соединения, если такие изомеры существуют, а также их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, за исключением пяти соединений, указанных ниже:

- 1-(4-метил-5-тиазолил)-1-фенилметанол;
- 1-(2,4-диметил-5-оксазолил)-1-фенилметанол;
- 1-(5-тиазолил)-1-фенилметанол;
- 1-(4-оксазолил)-1-фенилметанол;
- 1-(2,4-диметил-5-тиазолил)-1-(2-хлорфенил)метанол.

#### 2. Соединение общей формулы II



где X представляет собой O или S;  
 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и Ag имеют значения, указанные в п.1.

#### 3. Соединение формулы I, представляющее собой:

- 1-(3-фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол;
  - 1-(2-фурил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол;
  - 1-(4-метил-5-тиазолил)-1-(2-тиенил)метанол;
  - 1-(4-метил-5-тиазолил)-1-(3-тиенил)метанол;
  - 1-(2-фторфенил)-2-(4-метил-5-тиазолил)метанол;
  - 1-(3-хлорфенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол;
  - 1-(4-метил-5-оксазолил)-1-фенилметанол;
  - 1-(4-фторфенил)-1-(4-метил-5-оксазолил)метанол;
  - 1-(2-фторфенил)-1-(4-метил-5-оксазолил)метанол;
  - 1-(3-аминофенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол;
  - 1-(3-диметиламинофенил)-1-(4-метил-5-тиазолил)метанол,
- а также их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

#### 4. Соединения по п.1, проявляющие седативное действие.

#### 5. Соединения по п.1, проявляющие нейрозащитное действие.

#### 6. Соединения по п.1, проявляющие противосудорожное действие.

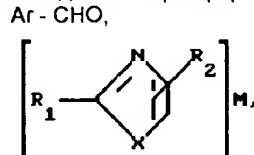
7. Способ получения производных оксазолил- или тиазолилметанола формулы I по п.1, где W = O,  $R_3$  = H, обладающих терапевтической активностью, отличающийся тем, что соединение общей формулы III взаимодействует с металлоорганическим

производным ArM



где  $R_1$ ,  $R_2$ , X и Ar принимают значения по п.1, а M - представляет собой металлический остаток, такой, как Li или Mg-галоген.

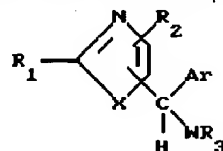
8. Способ получения производных оксазолил- или тиазолилметанола формулы I по п.1, где W = O,  $R_3$  = H, обладающих терапевтической активностью, отличающийся тем, что соединение общей формулы IV взаимодействует с металлоорганическим производным общей формулы V



где M представляет собой металлический остаток, такой как Li или Mg-галоген, а  $R_1$ ,  $R_2$  и X имеют значения, указанные в п.1.

9. Способ получения производных оксазолил- или тиазолилметанола формулы I по п.1, где W = NH;  $R_3$  = H, обладающих терапевтической активностью, отличающийся тем, что соединение общей формулы I, где  $R_3$  представляет собой OH, переводят в соответствующий азид или фталимид, используя, например, реакцию Мицунобу, а затем соответственно полученный продукт восстанавливают или гидролизуют.

10. Фармацевтический препарат, проявляющий нейрозащитное свойство при двусторонней окклюзионной ишемии, противосудорожное и седативное действие, содержащий производное оксазолил- или тиазолилметанола общей формулы I



где X представляет собой O или S;  
 $R_1$  представляет собой H;

$R_2$  представляет собой H или низший алкил;

W представляет собой O или NH;

$R_3$  представляет собой H, низший алкил или низший ацил;

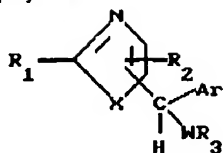
Ag представляет собой фенил, фурил, тиенил, нафтил, пиридил или пирролил, возможно замещенный  $R_6$ ;

$R_6$  представляет собой одну или несколько групп, выбранных из низшего алкила, галогена, низшего алкокси,  $CF_3$ , OH,  $NO_2$  или  $NR_4R_5$ , где  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляют собой H, низший алкил или низший ацил, за исключением пяти соединений, указанных в п.1,

а также их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Способ лечения нейро-дегенеративных нарушений при двусторонней окклюзионной ишемии, и/или судорожных состояний, и/или возбужденного состояния путем назначения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, достаточного количества соединения общей

формулы



где X представляет собой O или S;

R<sub>1</sub> представляет собой H;

R<sub>2</sub> представляет собой H или низший алкил;

W представляет собой O или NH;

R<sub>3</sub> представляет собой H, низший алкил

или низший ацил;

Ar представляет собой фенил, фурил, тиенил, нафтил, пиридил или пирролил, возможно, замещенный R<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> представляет собой одну или несколько групп, выбранных из низшего алкила, галогена, низшего алкокси, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub> или NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляют собой H, низший алкил или низший ацил, кроме пяти соединений, указанных в п.1,

а также их фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 1 3 9 8 6 3 C 1

RU 2 1 3 9 8 6 3 C 1

Таблица

Пример №	Gerbil	Седативное действие	Антикошувльсивная активность
	% Protection	ED50 mg/kg	ED50 mg/kg
1	35		80
3	12		
5	40	85	25
11		35	30
14	35	75	30
15			25
19			15
23			18
29			5
33			2.5
34			7
48			7.5
56	98		
58	68		

RU 2139863 C1

RU 2139863 C1